

·针灸推拿·

本文引用:易丽贞,杨俊,谢涛,吴雪芬,刘欣,岳增辉. 隔药饼灸对动脉粥样硬化易损斑块兔腹主动脉 TLR2、TLR4、NF- κ B 表达的影响[J]. 湖南中医药大学学报,2021,41(3): 364-369.

隔药饼灸对动脉粥样硬化易损斑块兔腹主动脉 TLR2、TLR4、NF- κ B 表达的影响

易丽贞,杨俊,谢涛,吴雪芬,刘欣,岳增辉*
(湖南中医药大学针灸推拿学院,湖南长沙 410208)

〔摘要〕 目的 观察隔药饼灸对动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)易损斑块兔 Toll 样受体 2(toll like receptor 2, TLR2)、Toll 样受体 4(toll like receptor 4, TLR4)、核因子 κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)变化的影响,探讨其可能的作用机制。**方法** 将 60 只普通级新西兰兔随机分为空白组、模型组、直接灸组、隔药饼灸组、药物组,每组 12 只。通过高脂饲养+腹主动脉球囊损伤制作兔 AS 易损斑块模型。采用免疫组化法观察腹主动脉 TLR2、TLR4、NF- κ B 的抗原活性;透射电镜观察腹主动脉超微结构。**结果** 与空白组比较,模型组、直接灸组、隔药饼灸组和药物组 TLR2、TLR4、NF- κ B 灰度值均显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$);与模型组比较,直接灸组、隔药饼灸组和药物组 TLR2、TLR4、NF- κ B 灰度值均显著升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$);与直接灸组相比,隔药饼灸组和药物组 TLR2、TLR4、NF- κ B 灰度值明显升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。电镜下观察,模型组较空白组主动脉内皮细胞病变更严重,内皮细胞内含大量脂质;直接灸组、隔药饼灸组、药物组内皮细胞大多形态正常,有少量脂质沉积。**结论** 隔药饼灸稳定 AS 易损斑块的机制可能是通过降低 TLR2、TLR4、NF- κ B 的抗原活性,下调其表达,以延缓 AS 的形成。

〔关键词〕 隔药饼灸;动脉粥样硬化;易损斑块;Toll 样受体 2;Toll 样受体 4;核转录因子 κ B

〔中图分类号〕R245

〔文献标志码〕A

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2021.03.008

Effects of Herbal Cake Separated Moxibustion on Expression of Abdominal Aorta of TLR2, TLR4, NF- κ B in Rabbits with Vulnerable Atherosclerotic Plaque

YI Lizhen, YANG Jun, XIE Tao, WU Xuefen, LIU Xin, YUE Zenghui*

(College of Acupuncture and Massage, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

〔Abstract〕 Objective To observe the effects of herbal cake separated moxibustion on the changes of toll like receptor 2 (TLR2), toll like receptor 4 (TLR4) and nuclear factor kappa B (NF- κ B) in vulnerable plaques of atherosclerosis (AS) in rabbits, and to explore the possible mechanism. **Methods** 60 ordinary New Zealand rabbits were randomly divided into the blank group, the model group, the direct moxibustion group, the herbal cake separated moxibustion group and the medicine group, with 12 rabbits in each group. AS vulnerable plaques rabbit model was established by feeding high-fat diet and balloon injury of abdominal aorta. Immunohistochemistry was used to observe the antigen activity of TLR2, TLR4 and NF- κ B in abdominal aorta. A transmission electron microscope was used to observe the ultrastructure of the abdominal aorta. **Results** Compared with the blank group, the grey levels of TLR2, TLR4 and NF- κ B were significantly reduced ($P<0.05$ or $P<0.01$) in the model group, the direct moxibustion group, the herbal cake separated moxibustion group and the medicine group; compared with the model group, the grey levels of TLR2, TLR4 and NF- κ B were significantly raised ($P<0.05$ or $P<0.01$) in the direct moxibustion group, the herbal cake

〔收稿日期〕2020-10-13

〔基金项目〕国家自然科学基金面上项目(81874430);湖南省研究生创新项目(CX20200779, CX20200753, CX20200778)。

〔作者简介〕易丽贞,女,在读硕士研究生,研究方向:针灸治病作用机理与临床研究。

〔通讯作者〕*岳增辉,男,教授,博士研究生导师, E-mail:624755064@qq.com。

separated moxibustion group and the medicine group; compared with the direct moxibustion group, the grey levels of TLR2, TLR4 and NF- κ B were significantly raised ($P < 0.05$ or $P < 0.01$) in the herbal cake separated moxibustion group and the medicine group. Under the electron microscope, compared with the blank group, the pathological changes of aortic endothelial cells were more serious and contained a large amount of lipid in model group; most of the endothelial cells in direct moxibustion group, the herbal cake separated moxibustion group and the medicine group, had normal morphology with a small amount of lipid deposition. **Conclusion** The mechanism of herbal cake separated moxibustion to stabilize vulnerable plaques of AS may be through reducing the antigen activity of TLR2, TLR4, NF- κ B, and down regulating their expression, so as to delay the formation of AS.

[**Keywords**] herbal cake separated moxibustion; atherosclerosis; vulnerable plaque; toll like receptor 2; toll like receptor 4; nuclear factor kappa B

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是目前所知导致冠状动脉心脏病、颈动脉疾病及外周动脉疾病最常见的原因。AS 给人们的生存质量和健康状况带来了严重的影响,其发展是慢性炎症过程,以炎症细胞聚集等为特征^[1]。易损斑块(vulnerable plaque, VAP)是指短期内具有高血栓形成风险并有可能极速变成罪犯斑块的 AS 斑块,其形成与炎症反应、内皮功能损伤等病理过程有着密切联系^[2]。Toll 样受体(toll like receptor, TLRs)是天然免疫过程中的关键参与者,同时它也是炎症与 AS 之间的联系纽带,是天然免疫系统中的细胞跨膜受体,也是病原模式识别受体^[3],可与配体结合后促进核转录因子 κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)发生核转移,与 AS 的发展联系密切^[4]。研究^[5-6]发现,Toll 样受体 2(toll like receptor 2, TLR2)通过促进内皮细胞活化及炎症反应的发生促使 AS 斑块形成。Toll 样受体 4(toll like receptor 4, TLR4)能促使斑块破裂进而增强斑块的不稳定性^[7]。本课题组前期研究^[8-13]表明,隔药饼灸可改善脂质代谢,干预炎症反应,减少炎症因子的释放,能够缓解 AS 的发展,稳定 AS 斑块。本研究通过探讨隔药饼灸对 AS 易损斑块兔 TLR2、TLR4、NF- κ B 的影响,探讨其可能的作用机制。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 实验动物 健康新西兰兔 60 只,雌雄各半,体质量 1.5~2.0 kg,购于湖南省长沙市天勤生物有限公司[质量许可证号:SCXK(湘)2009-0012]。分笼饲养于动物实验中心(普通级),自由饮水,饲养温度范围 18~24 $^{\circ}$ C,湿度范围 50%~70%。实验动物处置均符合《关于善待实验动物的指导性意见》。

1.1.2 主要试剂及仪器 艾柱(河南南阳汉医艾绒厂,型号:东方一型);阿托伐他汀钙片(10 mg/片,北京嘉林药业股份有限公司,批号:H19990258);Ad5-p53 重组载体(广东省深圳赛百诺基因技术有限公司,批号:20080401);组胺(美国 sigma 公司,批号:HT-7250);斑点蝥蛇毒(广州新源蛇毒);SABC 免疫组化染色试剂盒、DAB 显色试剂盒(武汉博士德生物工程有限公司,批号:08C20B、08G01A22);TLR2、TLR4、NF- κ B 抗体(abcam 公司,批号:ab13855、ab3066、ab95020)。双目显微镜(麦克奥迪实业集团有限公司,型号:Motic B3);球囊导管与附件[(3.0~3.5 mm) \times 15 mm 普通球囊导管、0.014/195 cm 导引导丝、球囊扩张压力泵,美国 Cordis 公司]。

1.2 分组与造模

1.2.1 动物分组 60 只新西兰兔随机分为 5 组:空白组、模型组、直接灸组、隔药饼灸组、药物组,每组 12 只。实验期间,空白组死亡 2 只(腹泻 2 只),模型组死亡 3 只(术后感染 2 只,腹泻 1 只),直接灸组死亡 4 只(术后感染 1 只,猝死 1 只,腹泻 2 只),隔药饼灸组死亡 3 只(术后感染 2 只,猝死 1 只),药物组死亡 3 只(麻醉意外 1 只,腹泻 1 只,猝死 1 只)。

1.2.2 模型建立 造模方法参照文献[14]和[15],采用球囊损伤术结合高脂喂养方式复制 AS 易损斑块模型。高脂饲料由 15%蛋黄粉、2%胆固醇、0.5%胆酸钠、5%猪油、77.5%普通饲料组成。除空白组外,其余组均行腹主动脉球囊损伤术。术后连续 3 d 给予青霉素肌肉注射(80 万 U/d)防止术后感染^[16]。术后第 8 周末利用球囊注入 Ad5-p53 重组载体(今又生)进行基因转染,共 2 周。于动物处死前 48 h、24 h,将除空白组外的实验兔在腹膜下推注斑点蝥蛇毒 0.15 mg/kg,30 min 后沿耳缘静脉处注射组胺

0.02 mg/kg, 先后两次以触发易损斑块破裂。模型以腹主动脉出现 AS 斑块为造模成功标准。

1.3 干预方法

1.3.1 空白组、模型组 将实验兔捆绑于兔台上, 不进行操作, 每天 20 min, 连续 8 周。

1.3.2 直接灸组 将实验兔穴位剃毛后捆绑于兔台, 将艾柱(艾柱下有纸质垫片)放置穴位上进行施灸, 每日施灸连续 3 壮。穴位的选取: I 组穴位(巨阙、天枢、丰隆)、II 组穴位(心俞、肝俞、脾俞), 每天交替施灸, 共治疗 8 周。治疗期间若出现水泡, 保持干燥, 以防感染。

1.3.3 隔药饼灸组 取 3~5 g 药粉(由等比例丹参、郁金、泽泻、大黄、山楂药物组成)用陈醋调成糊状后制作大小合适的药饼, 将艾柱放置在药饼上再一同放置于穴位上进行施灸, 其余操作同直接灸组, 共治疗 8 周。

1.3.4 药物组 按照 1 mg/(kg·d) 的剂量给予阿托伐他汀钙片拌入实验兔第 1 口饲料, 吃完后再补充剩余高脂饲料, 共治疗 8 周。

1.4 观察指标及检测方法

1.4.1 免疫组化法检测 TLR2、TLR4、NF- κ B 抗原活性 于 13 周末处死动物, 剖开腹部, 选取主动脉弓到髂总动脉分叉处的主动脉剪下, 再将基因转染处及血栓形成处血管段分 3 段备用。将所取的腹主动脉用 PBS 冲洗后再用 4% 多聚甲醛固定, 常规脱水、包埋、切片、脱蜡、抗原修复、过氧化氢灭活、血清封闭。滴加适当稀释一抗兔 TLR2、TLR4、NF- κ B 单克隆抗体(1:100)、生物素化山羊抗兔 IgG、SABC 后加入 DAB 显色, 苏木素衬染, 冲洗、封片, 显微镜观察。每个切片计数 1 个视野, 每个切片重复测量 3 次, 在 MIAS 医学图象分析系统分析, 取平均值作为该切片指标表达的灰度值。

1.4.2 电镜观察内皮超微结构变化 取材后使用 2.5% 的戊二醛混合固定液固定、脱水、渗透、包埋后, 半薄切片, 用甲苯氨蓝染色观察, 光镜定位选取所需要的部位, 超薄切片(500 A), 醋酸钠、硝酸铅双重染色, 透射电镜观察并采集照片。

1.5 统计学分析

所有实验数据采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。各检测指标统计数据均以“ $\bar{x} \pm s$ ”表示, 服从正态分布则采用单因素方差分析, 组间比较方差齐采用 LSD 检验, 方差不齐采用非参数检验, 均以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组兔一般情况

实验期间, 空白组实验兔精神状态良好, 动作灵敏, 毛色光泽, 大小便情况无明显改变。模型组实验兔精神状态较差, 体质量增长显著, 目光呆滞, 反应迟钝, 毛色黯淡。各治疗组实验兔精神状态一般, 反应尚可。

2.2 各组兔腹主动脉 TLR2、TLR4、NF- κ B 抗原活性比较

与空白组比较, 模型组 TLR2、TLR4、NF- κ B 灰度值均显著降低($P < 0.01$); 与模型组比较, 直接灸组、隔药饼灸组和药物组 TLR2、TLR4、NF- κ B 的灰度值均具有明显的上调($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 且隔药饼灸组、药物组优于直接灸组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表 1、图 1。

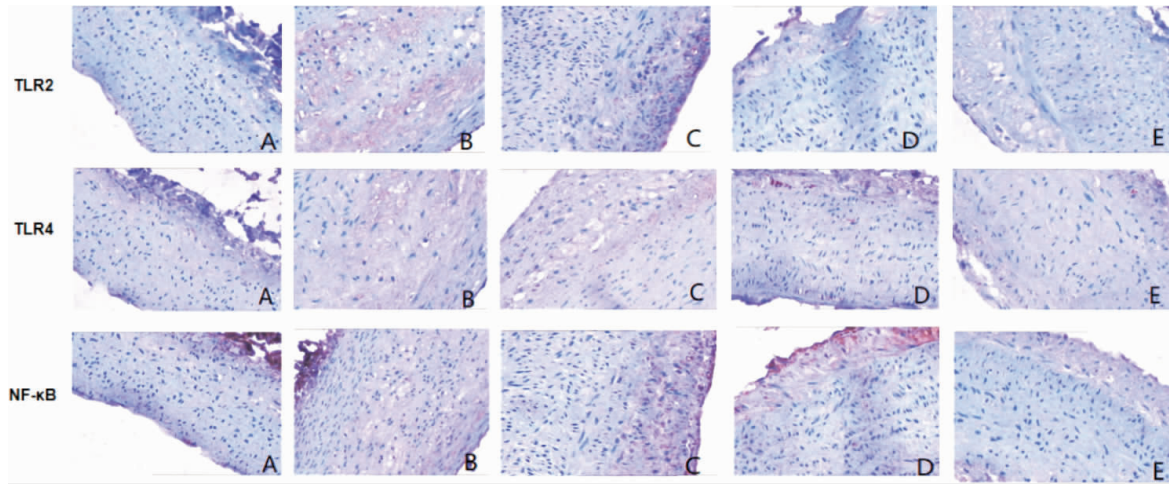
2.3 各组兔腹主动脉超微结构变化

电镜下观察, 模型组较空白组腹主动脉内皮病变严重, 内皮细胞内含大量脂质和泡沫样变细胞; 直接灸组、隔药饼灸组、药物组内皮细胞大多形态正常, 偶见线粒体水肿, 有少量脂质沉积。见图 2。

表 1 各组兔腹主动脉 TLR2、TLR4、NF- κ B 灰度值比较($\bar{x} \pm s$)

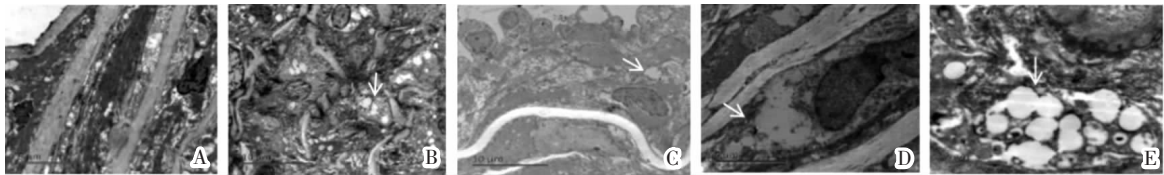
组别	n	TLR2 灰度值	TLR4 灰度值	NF- κ B 灰度值
空白组	10	157.90 \pm 30.40	164.80 \pm 24.46	145.90 \pm 12.72
模型组	9	72.30 \pm 6.17 $\Delta\Delta$	80.70 \pm 5.55 $\Delta\Delta$	79.83 \pm 4.42 $\Delta\Delta$
直接灸组	8	99.20 \pm 8.18 $\Delta\Delta\Delta$	102.30 \pm 4.64 $\Delta\Delta\Delta$	100.93 \pm 8.47 $\Delta\Delta\Delta$
隔药饼灸组	9	130.43 \pm 2.65 $\Delta\Delta\Delta\bullet\bullet$	146.73 \pm 9.16 $\Delta\Delta\Delta\bullet\bullet$	121.33 \pm 14.67 $\Delta\Delta\Delta\bullet\bullet$
药物组	9	123.83 \pm 6.72 $\Delta\Delta\Delta\bullet\bullet$	123.96 \pm 3.12 $\Delta\Delta\Delta\bullet\bullet$	119.73 \pm 3.64 $\Delta\Delta\Delta\bullet\bullet$

注: 与空白组比较, $\Delta\Delta P < 0.01$, $\Delta P < 0.05$; 与模型组比较, $\Delta\Delta P < 0.01$, $\Delta P < 0.05$; 与直接灸组比较, $\bullet\bullet P < 0.01$, $\bullet P < 0.05$



注:A.空白组;B.模型组;C.直接灸组;D.隔药饼灸组;E.药物组

图1 各组兔腹主动脉 TLR2、TLR4、NF-κB 表达的光镜图(免疫组化,×200)



注:A.空白组;B.模型组;C.直接灸组;D.隔药饼灸组;E.药物组

图2 各组兔腹主动脉超微结构的电镜图(×4000)

3 讨论

隔药饼灸是指在穴位上放置药饼,再将艾柱放置药饼上的一种灸法,是集腧穴、药物、艾灸作用为一体的治疗方法。研究^[17]表明,艾叶燃烧时可使物理因子和化学因子与腧穴特性和经络传导结合,通过调控机体神经、内分泌和免疫等系统,使艾灸不仅能产生局部有效刺激,还能对调整机体的内环境起到重要作用。有研究^[18-19]表明隔药饼灸具有确切的抗炎作用。中医学中并无“动脉粥样硬化”这一疾病记载,根据其临床表现可归为“中风”“头痛”“胸痹”等范畴。中医病机为本虚标实、虚实夹杂,本虚可累及心、肝、肾等脏腑,标实主要为痰浊、瘀血阻滞。因此,选取具有化浊降脂、行气散瘀的山楂、丹参、郁金、大黄、泽泻等药物做成药饼。相关研究^[20-24]表明,上述5种药物均可有效改善血脂水平、保护血管内皮,预防AS并改善其症状,稳定AS易损斑块。“巨阙”“天枢”为心和小肠的募穴,“丰隆”为治痰要穴,“心俞”“脾俞”和“肝俞”分别为心、脾和肝的背俞穴,本课题组前期研究^[8-13]已证实,选取以上穴位可有效调节血脂、改善AS症状。

AS是一种脂蛋白驱动的疾病,通过内膜炎症、坏死、纤维化和钙化导致易在动脉交叉部位形成斑块,斑块破裂则会导致威胁生命的冠状动脉血栓形成。脂质代谢失衡是促进AS发生与进展的重要危险因素。高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)与AS的发生有密切关系,LDL升高则表示危险因素增加,易导致AS性心血管疾病的风险增加^[25],HDL保护心血管的作用与其促进胆固醇逆向转运、抗氧化、抗炎功能有关^[26]。

AS的起始环节为内皮细胞的活化和功能紊乱,而内皮细胞活化的基因调控位点上存在很多NF-κB结合位点。NF-κB在炎症反应中是一种重要的转录因子,可调控多种细胞因子、趋化因子、黏附因子、急性期反应蛋白,并参与炎症反应的酶的基因表达^[27]。NF-κB活化是TLR2/4-NF-κB信号通路介导炎症反应的关键环节^[28]。有研究^[29]表明,NF-κB活化可促进AS斑块的形成,通过抑制其活化可缓解AS的发生发展。TLRs在AS中发挥调控炎症应答的作用,TLR2、TLR4可通过脂多糖诱导细胞内信号通路的激活,使NF-κB等转录因子激活,进而调节释放和

合成炎症细胞因子,影响 AS 的进程。在 AS 病变表面存在大量内皮细胞表达模式识别受体 TLR2,可导致内皮细胞凋亡。TLR4 被激活后可引起机体慢性炎症反应,使 AS 形成加速。炎症细胞因子可促进斑块中胶原酶增多,能使细胞外基质中的胶原纤维降解,使 AS 斑块的稳定性减弱,最终导致斑块破裂^[30-31]。有相关研究^[32]表明,在 TLR2 和 TLR4 基因缺陷的小鼠中,AS 相关的炎症应答被显著抑制。研究^[33]表明,干预 TLR4 的表达能使促炎因子的生成受抑制,通过减少炎症反应进而减少斑块中泡沫细胞,以增加斑块的稳定性,延缓 AS 的发展。有学者发现在 AS 斑块中 TLRs 基因表达明显上调,其中 TLR2 表达水平是正常动脉中的 3 倍^[34]。TLR2/TLR4 活化可通过髓样分化因子 88 依赖性途径启动下游信号转导调节转录因子 NF- κ B 的活性,促进炎症反应的发生,导致 AS 进一步发展^[35]。

本实验结果显示,模型组 TLR2、TLR4、NF- κ B 表达升高,表明 TLR2/4-NF- κ B 信号通路被激活,且与模型组相比,隔药饼灸组、直接灸组和药物组 TLR2、TLR4、NF- κ B 表达下降,这与前期发表文献中 PCR 结果趋势一致^[13]。而隔药饼灸组 TLR2、TLR4、NF- κ B 表达下降说明隔药饼灸可抑制 TLR2/TLR4 的表达,从而下调 NF- κ B 表达,抑制促炎因子的释放,最终达到抗 AS 并稳定易损斑块的目的。因此,隔药饼灸可能通过下调 TLR2、TLR4、NF- κ B 的表达,抑制炎症反应,减少泡沫细胞的数量,增强 AS 易损斑块的稳定性。

参考文献

- [1] WOLF D, LEY K. Immunity and inflammation in atherosclerosis[J]. *Circulation Research*, 2019, 124(2): 315-327.
- [2] FINN A V, NAKANO M, NARULA J, et al. Concept of vulnerable/unstable plaque[J]. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2010, 30(7): 1282-1292.
- [3] HOLLESTELLE S C, DE VRIES M R, VAN KEULEN J K, et al. Toll-like receptor 4 is involved in outward arterial remodeling[J]. *Circulation*, 2004, 109(3): 393-398.
- [4] LIN J T, KAKKAR V, LU X J. Essential roles of toll-like receptors in atherosclerosis[J]. *Current Medicinal Chemistry*, 2016, 23(5): 431-454.
- [5] DUNZENDORFER S, LEE H K, SOLDAU K, et al. Toll-like receptor 4 functions intracellularly in human coronary artery endothelial cells: Roles of LBP and sCD14 in mediating LPS responses[J]. *FASEB Journal*, 2004, 18(10): 1117-1119.
- [6] LI Y Q, SHEN S X, DING S K, et al. Toll-like receptor 2 downregulates the cholesterol efflux by activating the nuclear factor- κ B pathway in macrophages and may be a potential therapeutic target for the prevention of atherosclerosis[J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2018, 15(1): 198-204.
- [7] ALI M, GIRGIS S, HASSAN A, et al. Inflammation and coronary artery disease: From pathophysiology to Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS)[J]. *Coronary Artery Disease*, 2018, 29(5): 429-437.
- [8] 常小荣,严洁,岳增辉,等.隔药饼灸对高脂血症兔血浆前列环素和血栓素含量的影响[J].*中国临床康复*,2004,8(33):7446-7447.
- [9] 岳增辉,严洁,常小荣,等.隔药饼灸对高脂血症兔主动脉内皮细胞超微结构的影响[J].*中国针灸*,2005,25(1):64-67.
- [10] 岳增辉,严洁,常小荣,等.隔药饼灸对兔高脂血症合并动脉粥样硬化血管内皮细胞粘附因子 E 选择素 mRNA 表达的影响[J].*中国中医药信息杂志*,2006,13(7):37-39.
- [11] 岳增辉,常小荣,严洁,等.隔药饼灸对兔高脂血症合并动脉粥样硬化主动脉血管细胞粘附分子-1 mRNA 表达的影响[J].*针刺研究*,2006,31(3):145-148.
- [12] 岳增辉,何新群,常小荣,等.隔药饼灸对动脉粥样硬化兔血清载脂蛋白 A 及载脂蛋白 B 水平的影响[J].*中国中医药信息杂志*, 2011,18(9):33-34.
- [13] 郑雪娜,杨俊,谢涛,等.隔药饼灸对兔动脉粥样硬化斑块中 Toll 样受体与核因子表达的影响[J].*针刺研究*,2018,43(2):92-97.
- [14] 杨俊,岳增辉,谢涛,等.高脂饲养结合腹主动脉球囊损伤制作兔腹主动脉粥样硬化模型的研究[J].*中国中医急症*,2014,23(5): 792-793,796.
- [15] 刘毅,李志樑,雷霄,等.兔腹主动脉粥样硬化模型的建立及评估方式[J].*南方医科大学学报*,2009,29(9):1874-1877.
- [16] 张艳,杨颖,刘锋,等.高脂饮食联合不同类型球囊损伤制备兔腹主动脉粥样硬化斑块模型实验研究[J].*中华实用诊断与治疗杂志*,2017,31(9):850-853.
- [17] 兰晓燕,张元,朱龙波,等.艾叶化学成分、药理作用及质量研究进展[J].*中国中药杂志*,2020,45(17):4017-4030.
- [18] 阳晶晶,赵钊,石佳,等.隔药饼灸对高脂血症合并动脉粥样硬化兔血清 TNF- α 、INF- γ 含量的影响[J].*湖南中医药大学学报*, 2018,38(11):1258-1261.
- [19] 廖宗力,孙璐,朱重政,等.不同促透剂运用于隔药饼灸对高脂

- 血症合并动脉粥样硬化兔主动脉形态及血清 IL-6、IL-10 的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2019, 39(11): 1368-1372.
- [20] 杜怡雯, 冯江毅, 胡黎文, 等. 大黄的药理活性研究及临床应用[J]. 中医临床研究, 2018, 10(25): 24-27.
- [21] 曹端华, 王婷婷, 闫海燕, 等. 复方丹参滴丸联合阿托伐他汀治疗颈动脉粥样硬化的疗效研究[J]. 中国全科医学, 2019, 22(27): 3323-3327.
- [22] 封若雨, 朱新宇, 张苗苗. 近五年山楂药理作用研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(5): 715-718.
- [23] 黄科, 周瑶瑶. 姜黄素通过影响巨噬细胞的极性延缓动脉粥样硬化进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(5): 386-390.
- [24] 赵乐. 泽泻降血脂研究概况[J]. 实用中医内科杂志, 2019, 33(3): 71-73, 77.
- [25] FERENC B A, GINSBERG H N, GRAHAM I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel [J]. *European Heart Journal*, 2017, 38 (32): 2459-2472.
- [26] ZHANG T H, CHEN J, TANG X Y, et al. Interaction between adipocytes and high-density lipoprotein: New insights into the mechanism of obesity-induced dyslipidemia and atherosclerosis[J]. *Lipids in Health and Disease*, 2019, 18(1): 223.
- [27] GAO W, LIU H B, YUAN J, et al. Exosomes derived from mature dendritic cells increase endothelial inflammation and atherosclerosis via membrane TNF- α mediated NF- κ B pathway[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2016, 20(12): 2318-2327.
- [28] XANTHOULEA S, CURFS D M, HOFKER M H, et al. Nuclear factor kappa B signaling in macrophage function and atherogenesis[J]. *Current Opinion in Lipidology*, 2005, 16(5): 536-542.
- [29] 王婷, 叶小汉, 吴锦波, 等. 心脉康方对兔动脉粥样硬化及 NF- κ B p65 表达的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2020, 37(10): 1963-1968.
- [30] SENEVIRATNE A N, MONACO C. Role of inflammatory cells and toll-like receptors in atherosclerosis [J]. *Current Vascular Pharmacology*, 2015, 13(2): 146-160.
- [31] COLE J E, GEORGIU E, MONACO C. The expression and functions of toll-like receptors in atherosclerosis [J]. *Mediators of Inflammation*, 2010, 2010: 393946.
- [32] ROSHAN M H, TAMBO A, PACE N P. The role of TLR2, TLR4, and TLR9 in the pathogenesis of atherosclerosis [J]. *International Journal of Inflammation*, 2016, 2016: 1532832.
- [33] 姜明贺, 宫丽鸿. 稳斑汤对 AopE 基因敲除动脉粥样硬化小鼠不稳定斑块 TLR4 的影响[J]. 中医杂志, 2015, 56(7): 598-601.
- [34] EDFELDT K, SWEDENBORG J, HANSSON G K, et al. Expression of toll-like receptors in human atherosclerotic lesions: a possible pathway for plaque activation [J]. *Circulation*. 2002, 105 (10): 1158-1161.
- [35] FITZGERALD K A, KAGAN J C. Toll-like Receptors and the Control of Immunity [J]. *Cell*, 2020, 180(6): 1044-1066.

(本文编辑 匡静之)